

**JEUDI 5 OCTOBRE 2023**

**THÉMATIQUE N° 5  
RÉSISTANCE AUX ANTI-INFECTIEUX**

**Coordination : Dr. Laure SURGERS - Pr. Manuel ETIENNE**

**DES Pathologie infectieuse et tropicale**

DES Pathologie infectieuse

Thématique N°5 : résistance aux anti-infectieux (Dr L Surgers, Pr M. Etienne), 05 octobre 2023

# CAS CLINIQUE : PAVM À *Pseudomonas aeruginosa*



1 Allez sur [wooclap.com](https://wooclap.com)

2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement  
**ATBR2023**



1 Envoyez [@ATBR2023](https://twitter.com/ATBR2023) au **06 44 60 96 62**

2 Vous pouvez participer

Femme de 68 ans, 91kgs (IMC à 30 kg/m<sup>2</sup>), intubée depuis 7 j pour pneumopathie à COVID-19.

Hémodynamique stable T°: 39°C, des sécrétions purulentes et  $\nabla$ PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>

→ pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM)

PBDP : *Pseudomonas aeruginosa* (*P.a*) à 10<sup>4</sup> CFU/mL

La clairance calculée de la créatinine est à 80 ml/min.

**QRU 1 : Parmi les modalités thérapeutiques suivantes, laquelle privilégiez-vous ?**

A/ Pipéracilline-Tazobactam 4g /8h IV

B/ Pipéracilline 4g/8h IV + amikacine 30 mg/kg IV

C/ Pipéracilline 16 g en perfusion IV continue

D/ Méropénem 2g/8h IV

E/ Méropénem 2g/8h en perfusion IV de 3 h

F/ Méropénem 2g/8h IV + amikacine 30 mg/kg IV

G/ Ceftazidime-avibactam 2g/8h en perfusion IV de 2h

	<i>P.a</i>
Ticarilline	SFP
Claventin	SFP
Pipéracilline	SFP
Pipéracilline-Tazobactam	SFP
Ceftazidime	SFP
Céfépime	SFP
Ceftolozane - tazobactam	S
Ceftazidime-avibactam	S
Imipénème	SFP
Méropénème	S
Aztréonam	SFP
Tobramycine	S
Amikacine	S
Levofloxacne	SFP
Ciprofloxacine	SFP

Réponse proposée :  
 pipéracilline 16g/24 IV continue après une dose de charge de 4g

E-coff : *Pseudomonas aeruginosa* / pipéracilline 16 mg/L.

Piperacillin	0	0	0	0	0	0	9	4	45	340	1095	3429	1446	884	331	237	199	245	192	12	8456	16
	0.002	0.004	0.008	0.016	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	Distributions	Observations	(T)ECOFF
Piperacillin-tazobactam	0	0	5	1	0	4	23	37	453	886	3147	10479	5692	3595	1879	1506	3135	863	161	71	31866	16



Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)		
	S ≤	R >	ZIT
Pipéracilline	0,001	16	
Pipéracilline-tazobactam <sup>1</sup>	0,001 <sup>1</sup>	16 <sup>1</sup>	

« Les souches catégorisées SFP sont celles pour lesquelles la CMI mesurée (ici 2 pour pip/taz) est comprise entre la concentration critique basse et la concentration critique haute. La probabilité de succès thérapeutique est forte uniquement dans le cas d'un traitement par voie systémique avec une posologie forte. »

# Réponse proposée : pipéracilline 16g/24 IV continue après une dose de charge de 4g

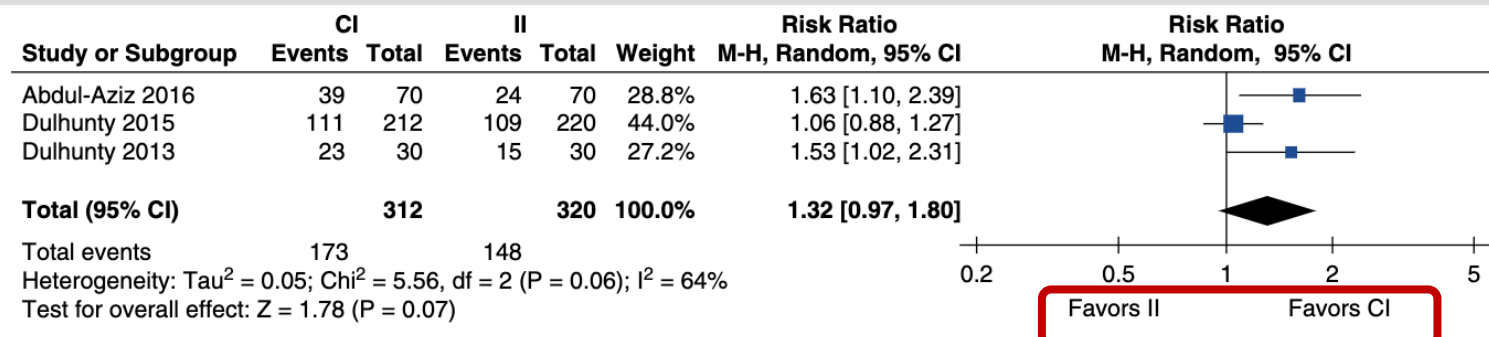
## Fortes posologies

Pipéracilline-tazobactam	Administration discontinuée en perfusions courtes : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 6 h en perfusions de 30 min	Administration discontinuée en perfusions courtes : objectif non atteignable	<i>Pseudomonas</i> spp. et anaérobies stricts : forte posologie uniquement.
	Administration discontinuée en perfusions prolongées : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 8 h en perfusions de 4 h	Administration discontinuée en perfusions prolongées : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 6 h en perfusions de 3 h	
	Administration continue : [8 g pipéracilline + 1 g tazobactam]/jour [stabilité jusqu'à 24 h] après dose de charge de [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] en perfusion de 30 min	Administration continue : [...] [12 g pipéracilline + 1,5 g tazobactam]/jour [stabilité jusqu'à 24 h] après dose de charge de [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] en perfusion de 30 min	

Tableau III. Paramètres pharmacodynamiques.

	Bras continu	Bras discontinu
Pipéracilline		
AUC <sub>8</sub>	160 ± 58	150 ± 52
AUC <sub>16</sub>	80 ± 29	77 ± 26
T > CMI <sub>8</sub>	100	73,7 ± 13,8
T > CMI <sub>16</sub>	99,3 ± 1,15	61,7 ± 14,2
Tazobactam		
T > 4 µg/mL	64,6 ± 50	47,5 ± 15,3
T > 1 µg/mL	100	71,7 ± 18

Succès clinique à J28



Roberts. AJRCCM.2016. 10.1164/rccm.201601-0024oc.

Pédebosq Pathologie Biologie.2001. 10.1016/s0369-8114(01)00210-3.

La patiente a reçu un traitement par pipéracilline-tazobactam à la posologie de 4g/8h. Après 5 jours de traitement son état clinique ne s'améliore pas. Un nouveau PBDP est réalisé et retrouve (*cf.* ci-joint):

**QRU 2 : Parmi les mécanismes de résistance suivants, lequel vous paraît en cause sur la base de l'antibiogramme ci-joint ?**

- A/  $\beta$ -lactamase à spectre étendu
- B/ Pénicillinase
- C/ Céphalosporinase dé-réprimée
- D/ Mécanisme d'efflux
- E/ Pénicillinase + céphalosporinase

*Pseudomonas aeruginosa*  $10^4$  CFU/mL

	<i>P. a</i>
Ticarcilline	R
Claventin	R
Pipéracilline	R
Pipéracilline-Tazobactam	R
Ceftazidime	R
Céfépime	SFP
Ceftolozane - tazobactam	S
Ceftazidime-avibactam	S
Imipénème	SFP
Méropénème	S
Aztréonam	SFP
Gentamicine	EPI
Tobramycine	S
Amikacine	S
Levofloxacne	SFP
Ciprofloxaïne	SFP

La patiente a reçu un traitement par pipéracilline-tazobactam à la posologie de 4g/8h. Après 5 jours de traitement son état clinique ne s'améliore pas. Un nouveau PBDP est réalisé et retrouve (*cf.* ci-joint):

**QRU 2 : Parmi les mécanismes de résistance suivants, lequel vous paraît en cause sur la base de l'antibiogramme ci-joint ?**

- A/  $\beta$ -lactamase à spectre étendu
- B/ Pénicillinase
- C/ Céphalosporinase dé-réprimée
- D/ Mécanisme d'efflux
- E/ Pénicillinase + céphalosporinase

*Pseudomonas aeruginosa* 10<sup>4</sup> CFU/mL

	<i>P. a</i>
Ticarcilline	R
Claventin	R
Pipéracilline	R
Pipéracilline-Tazobactam	R
Ceftazidime	R
Céfépime	SFP
Ceftolozane - tazobactam	S
Ceftazidime-avibactam	S
Imipénème	SFP
Méropénème	S
Aztréonam	SFP
Gentamicine	EPI
Tobramycine	S
Amikacine	S
Levofloxacne	SFP
Ciprofloxaïne	SFP

## Réponse proposée : céphalosporinase dé-réprimée

Céphalosporinase dé-réprimée et non hyperproduite (respect céfépime)

Aztréonam S → pas inactivé par Amp C hyperproduite ni par une BLSE

TIC	PIP	CAZ	AZT	IMP	
S	S	S	S	S	Wild type
R	R	S	S	S	Penicillinase
R	R	I/R	I/R	S	Cephalosporinase hyperproducing
I	S	S	I	S	Non enzymatic resistance (efflux)
S	S	S	S	I	Loss of porin D2



La patiente va être traitée par imipénème 1g/8h pendant 4 jours, mais devant l'absence d'amélioration, un nouveau PBDP sera réalisé (cf. ci-joint), retrouvant un *P.a* d'antibiogramme similaire. Comment adaptez-vous le traitement ?

**Q3 : Parmi les schémas suivants, lequel retenez-vous prioritairement ?**

- A/ Imipenem 1g/8h +aérosols de colimycine
- B/ Imipenem 1g/8h + fosfomycine 4g/8h
- C/ Imipenem 1g/8h + amikacine 30 mg/kg/24h
- D/ Imipenem 1g/8h + ciprofloxacine 500 mg/12h
- E/ Poursuite imipenem 1g/8h
- F/ Ceftazidime-avibactam 2g/0,5g /8h en perfusions de 2h
- G/ Imipenem 2g/8h
- H/ Ceftolozane-tazobactam 2g/1g / 8h en perfusions de 1h

*Pseudomonas aeruginosa*  
10<sup>4</sup> CFU/mL

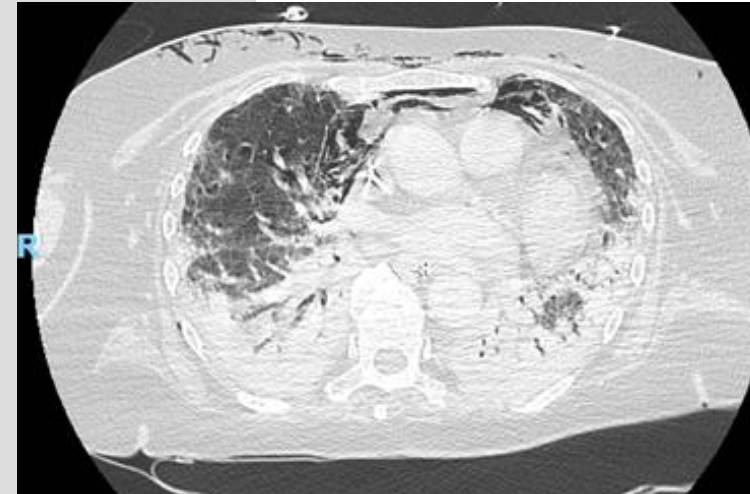
	<i>P. a</i>
Ticarcilline	R
Claventin	R
Pipéracilline	R
Pipéracilline-Tazobactam	R
Ceftazidime	R
Céfépime	SFP
Ceftolozane - tazobactam	S
Ceftazidime-avibactam	S
Imipénème	SFP
Méropénème	S
Aztréonam	SFP
Gentamicine	EPI
Tobramycine	S
Amikacine	S
Levofloxacne	SFP
Ciprofloxacine	SFP

# Mono / bithérapie sur PAVM à P. aeruginosa : les recos

<b>Bi-thérapie</b>	<b>ECCMID</b>	<b>IDSA</b>	<b>SFAR</b>
<b>En probabilité</b>	écologie / colonisation MDR / ATB préalable/ H > 5j / choc	ATB 90 jours / > 10% de R / choc septique / pathologie pulm	ATB 90 jours / H > 5j / dialyse / choc / SDRA
<b>Adapté à l'ATBg</b>	<b>POSSIBLE</b> si non fermentant (weak reco, very low-quality evidence)	<b>NON</b> (strong reco, low-quality evidence) SAUF choc septique/ haut risque de décès (weak reco, very low-quality evidence)	<b>NON</b>

Le dosage de résiduelle d'imipenem sera de 0,3 mg/L. La patiente va avoir le drainage d'un épanchement pleural, et être traitée par imipénème 2g/6h et aérosols de colimycine.

Après 5 jours la patiente redevient fébrile et le PDBP isole... devinez quoi ? (cf. antibiogramme ci-joint).



*Pseudomonas aeruginosa*

SIR

CMI

**QRU 4 : Parmi les propositions suivantes, laquelle privilégiez-vous ?**

A/ Ceftolozane-Tazobactam

B/ Ceftazidime-avibactam

Ticarcilline	--R	
Claventin (!)	--R	
Pipéracilline	--R	
Pipéracilline+Tazobactam (!)	--R	
Céftazidime (!)	--R	
Céfépime (!)	--R	
Ceftolozane-tazobactam (!)	S--	
Ceftazidime-avibactam (!)	S--	
Imipénème (!!)	--R	
Méropénème (!!)	--R	
Aztréonam	SFP	
Tobramycine	S--	
Amikacine	S--	
Lévofloxacine (!)	SFP	
Ciprofloxacine (!)	SFP	
Colistine (!!)	SFP	2

! Antibiotique critique car générateur de résistance bactérienne\*

!! Antibiotique de dernier recours\*

\* D'après ANSM : liste des antibiotiques critiques 2015"

# Réponse proposée : détermination CMI + Ceftolozane-Tazobactam

Céphalosporinase maintenant hyperproduite +  
Mutation de la porine D → résistance sélective aux carbapénèmes par imperméabilité  
Pas de BLSE (souche toujours SFP aztreonam, ...et SFP aux fluoroquinolones)

CMI Ceftolozane/tazobactam < CMI Ceftazidime /avibactam

## Ceftolozane/tazobactam sensible

- \* Souches surproduisant **AmpC**
- \* Souches productrices de BLSE, **SHV-2a**
- \* Souches productrices de carbapénémase **GES-5**

## Ceftazidime/avibactam sensible

- \* Souches surproduisant **AmpC**
- \* Souches productrices de BLSE, **SHV-2a**
- \* Souches productrices de carbapénémase **GES-5 et KPC**

## Ceftolozane/tazobactam résistant

- \* Certaines souches surproduisant **AmpC et/ou ESAC**
- \* Souches productrices de BLSE, **VEB, ES-OXA, PER, KPC, GES**
- \* Souches productrices de carbapénémases **de classe B (MBL)**

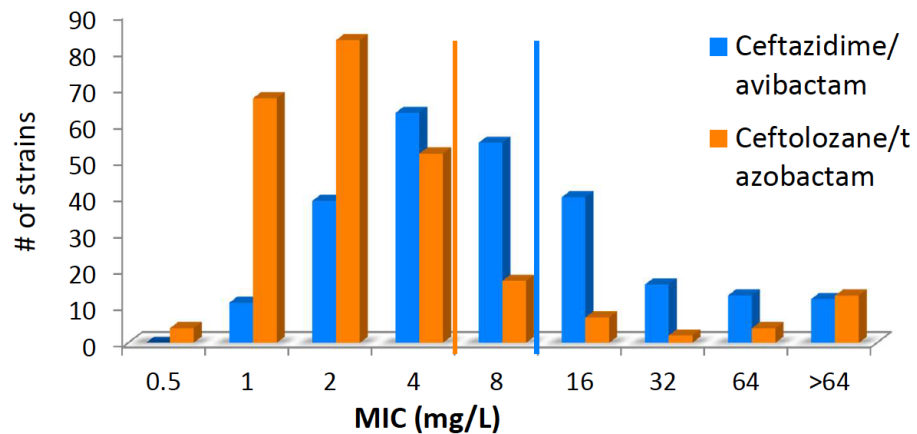
## Ceftazidime/avibactam résistante

- \* Certaines souches surproduisant **AmpC et/ou ESAC**
- \* Souches surproduisant **systemes d'efflux**
- \* Souches productrices de BLSE, **VEB, ES-OXA, PER, GES**
- \* Souches productrices de carbapénémases **de classe B (MBL)**

# Bêta-lactamines + inhibiteurs

	0.002	0.004	0.008	0.016	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	Distributions	Observations	(T)ECOFF
Ceftazidime-avibactam	0	0	0	0	0	0	0	1	20	96	82	42	20	22	17	16	8	0	0	3	324	-
Ceftolozane-tazobactam	0	0	0	0	0	0	8	150	1738	1528	737	533	225	68	82	645	2	8	0	17	5724	4

EUCAST et CASFM 2021



- Etude prospective réalisée en octobre **2015**
- 36 hôpitaux français,  $n= 420$  souches de *P. aeruginosa*
- Résistante à la **ceftazidime** ( $> 8$  mg/L) et/ou I ou R à l'**imipénème** ( $>4$ mg/L) (EUCAST, 2016)
- **90 %** des souches étaient sensibles au **C/T** versus **80.7 % CZA**
- Population **CAZ<sup>R</sup> et IPM<sup>R</sup>** ( $n=112$ )
  - **77.8 %** de souches sensibles à l'association ceftolozane/tazobactam
- **55.6%** des souches **CZA<sup>R</sup>** sont sensibles au **C/T** versus **14.3%** des souches C/T<sup>R</sup> sont sensibles au CZA



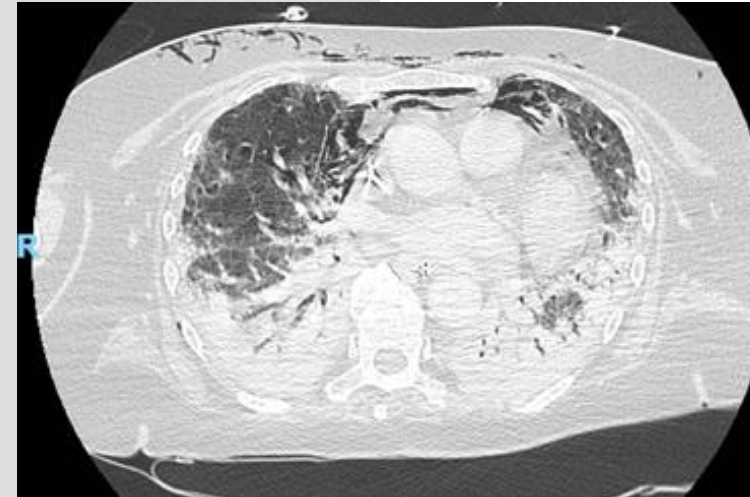
Très bonne activité du C/T chez les souches multirésistantes

Merci à K. Jeannot (CNR)

Fournier D, AAC, 2020

La patiente est traitée par ceftazidime-avibactam et levofloxacine.

Après une nouvelle amélioration, son état respiratoire se dégrade à nouveau et l'antibiogramme a encore évolué (ci-joint)...



*Pseudomonas aeruginosa*  
SIR

**Q 5 : Quel complément d'ATBgramme demandez-vous au microbiologiste ?**

- A/ Imipenem-relebactam
- B/ Meropenem-vaborbactam
- C/ Colimycine
- D/ Cefiderocol
- E/ ceftazidime-avibactam + Aztreonam

Ticarcilline	--R
Claventin (!)	--R
Pipéracilline	--R
Pipéracilline+Tazobactam (!)	--R
Céftazidime (!)	--R
Céfépime (!)	--R
Ceftolozane-tazobactam (!)	--R
Ceftazidime-avibactam (!)	--R
Imipénème (!!)	--R
Méropénème (!!)	--R
Aztréonam	--R
Tobramycine	S--
Amikacine	S--
Lévofloxacine (!)	--R
Ciprofloxacine (!)	SFP

! Antibiotique critique car générateur de résistance bactérienne\*  
!! Antibiotique de dernier recours\*  
\* D'après ANSM : liste des antibiotiques critiques 2015"

# Réponse proposée : cefiderocol

La souche a maintenant évolué par mutations successives :

céphalosporinase hyperproduite

+ imperméabilité par mutation de porine

→ pas d'intérêt des carbapénèmes seuls ou avec inhibiteurs (+/- relebactam?)

+ un efflux (MexXY ?)

MAIS

- pas de BLSE → pas d'apport des inhibiteurs de beta-lactamases

- pas de carbapénémase → pas d'apport de l'association aztreonam

(non hydrolysé par les metallo-betalactamases) + ceftazidime-avibactam..

→ Intérêt du cefiderocol ?

## Mécanismes intrinsèques de résistance

Mécanismes	Mutants	Résistance
<b>Surproduction <math>\beta</math>-lactamase AmpC</b>	<i>ampD, dacB</i>	Toutes les $\beta$ -lactamines essentiellement TZP, CAZ, AZM sauf les carbapénèmes
<b>Surproduction Pompes d'efflux RND</b>	MexXY(OprM) MexAB-OprM	<b>Céfépime</b> , aminosides, Fluoroquinolones Toutes les <b><math>\beta</math>-lactamines</b> (incluant le <b>méropénème</b> ), sauf l'imipénème, fluoroquinolones
<b>Baisse de la Perméabilité membranaire</b>	OprD LPS	<b>Carbapénèmes uniquement</b> <b>Polymyxines</b>
<b>Altération de la cible</b>	GyrA ParC	Fluoroquinolones

# CEFIDEROCOL : efficacité

Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative (APEKS-NP): a randomised, double-blind, non-inferiority trial

*Richard G Wunderink, Yuko Matsunaga, Mari Ariyasu, Philippe Clevenbergh, Roger Echols, Keith S Kaye, Marin Kollef, Anju Menon, Jason M Pogue, Andrew F Shorr, Jean-Francois Timsit, Markus Zeitlinger, Tsutae D Nagata*

Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative bacteria (Phase 2, randomised, double-blind,

**Non infériorité carbapénèmes**

*Simon Portsmouth, David van Veenhuyzen, Roger Echols, Mitsuaki Machida, Juan Camilo Arjona Ferreira, Mari Ariyasu, Peter Tenke, Tsutae Den Nagata*

Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial

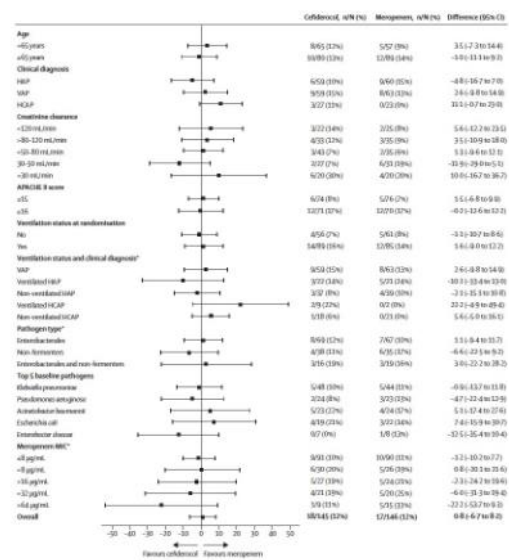
*Matteo Bassetti, Roger Echols, Yuko Matsunaga, Mari Ariyasu, Yohei Doi, Ricard Ferrer, Thomas P Lodise, Thierry Naas, Yoshihito Niki, David L Paterson, Simon Portsmouth, Julian Torre-Cisneros, Kiichiro Toyozumi, Richard G Wunderink, Tsutae D Nagata*

**CEFIDEROL vs meilleur ttt sur BGN résistant aux carbapénèmes :**  
→ même taux de succès clinique **MAIS** plus de décès dans groupe CEFIDEROCOL (34 vs 18%)  
→ en lien avec les infections à *Acinetobacter*



# CEFIDEROCOL : efficacité réelle ? Résistance ?

- Céfiderocol (FDC) versus méropénème (MER) (2g x 3 perfusion de 3h)
- 76 centres, 17 pays 2017-2019
- Pneumopathie noscomiale
- 145 patients FDC et 147 MER
- 16% *P. aeruginosa*
- Efficacité clinique 65% FDC versus 67% MER
- Eradication bactérienne 41% FDC versus 42% MER
- Mortalité 12,4% FDC versus 11,6% MER



Wunderink RG et al. Lancet Infect Dis, 2021

## Real-world experience with cefiderocol therapy for *Pseudomonas aeruginosa* and other multidrug resistant gram-negative infections within the Veterans Health Administration, 2019–2022

Andrew Chou MD, MSc<sup>1,2</sup>, David Ramsey PhD<sup>1,3</sup>, Eva Amenta MD<sup>1,2</sup> and Barbara W. Trautner MD, PhD<sup>1,3</sup>

Conclusions: In this nationwide VHA cohort clinical and microbiologic failure occurred in >30% of patients treated with cefiderocol, and >40% of these died within 90 days. Cefiderocol is not widely used, and many of the patients who received it had substantial comorbidities.

(Received 25 January 2023; accepted 31 March 2023)

European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (2023) 42:61–66  
<https://doi.org/10.1007/s10096-022-04526-0>

ORIGINAL ARTICLE



## Progressive in vivo development of resistance to cefiderocol in *Pseudomonas aeruginosa*

Mustafa Sadek<sup>1,2</sup> · Rémi Le Guern<sup>3</sup> · Eric Kipnis<sup>3</sup> · Philippe Gosset<sup>3</sup> · Laurent Poirer<sup>1,4,5</sup> · Rodrigue Dessein<sup>3</sup> · Patrice Nordmann<sup>1,4,5,6</sup>

### Abstract

We report in vivo development of cefiderocol (FDC) resistance among four sequential *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates ST244 recovered from a single patient, without exposure to FDC, which raises concern about the effectiveness of this novel drug. The first recovered *P. aeruginosa* isolate (P-01) was susceptible to FDC (2 µg/mL), albeit this MIC value was solates. Whole-genome sequence analysis suggested that this resistance was driven by multifactorial mechanisms including mutational changes in iron transporter proteins associated with FDC uptake, *ampC* gene overproduction, and *mexAB-oprM*

### Interpretive criteria according to Minimum inhibitory concentration (µg/mL)

	S <sup>a</sup>	I <sup>b</sup>	R <sup>c</sup>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
CLSI	≤4	8	≥16
FDA	≤1	2	≥4
EUCAST	≤2	-	>2